

UNIVERSIDAD: Universidad Nacional de La Plata (UNLP)

NÚCLEO DISCIPLINARIO/COMITÉ ACADÉMICO/TEMA PROPUESTO: Química

TÍTULO DEL TRABAJO:

SÍNTESIS DE 1,2,4,5-TETRAHIDRO-3,2-BENZOTIAZEPINAS 3,3-DIÓXIDO-1-SUSTITUIDAS

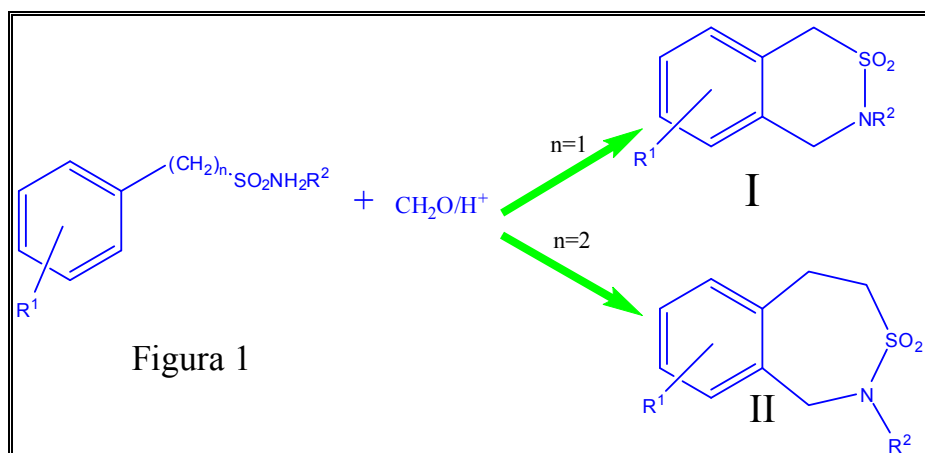
AUTOR(ES): Carlos Agustín Témpera

CORREOS ELECTRÓNICOS DE LOS AUTORES: temperaca@gmail.com

PALABRAS CLAVES: Benzotiazepinas/Sulfonamidoalquilación/Fenetilsulfonamidas

Introducción:

La reacción de Sulfonamidometilación intramolecular de bencil y fenetil sulfonamidas en medio ácido fuerte (Fig.1), fue estudiada en nuestro laboratorio, dando lugar a varias publicaciones¹⁻⁶. Para llevar a cabo tal reacción fueron utilizados diferentes catalizadores tanto homogéneos (ácido sulfúrico, metansulfónico, trifluorometansulfónico, y trifluoroacético) como heterogéneos (resinas de intercambio iónico macroreticulares Amberlyst, heteropoliácidos de W y Mo soportados sobre sílice, y circonia sulfatada). Han sido obtenidas de esta forma 1,4-tetrahydro- 2,3- benzotiazinas 2,2-dióxido^{4,5}(I) y 1,2,4,5-tetrahydro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido¹⁻³(II), con muy buenos rendimientos y selectividad.

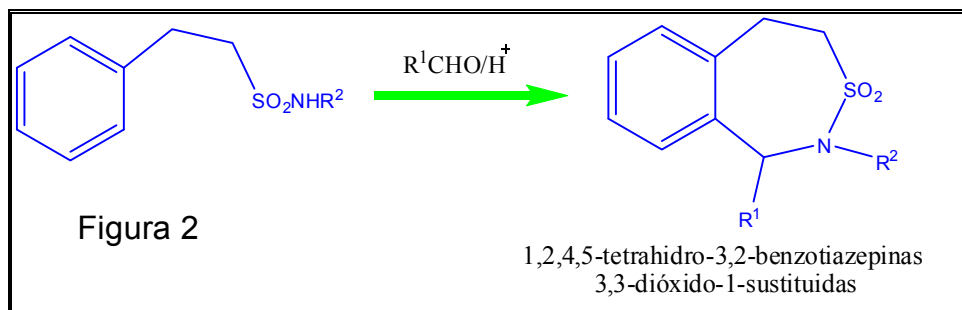


En literatura existen un par de ejemplos sobre 3,2-benzotiazepinas, habiéndose reportado únicamente la 1,2,4,5- tetrahydro-3,2-benzotiazepina 3,3-dióxido⁶ y la 1-etoxi-2,4,5-trihidro-3,2-benzotiazepina 3,3-dióxido⁷, esta última obtenida mediante otra vía sintética, con muy bajo rendimiento.

Contrariamente, las 1,3-, 1,4- y las 1,5-benzotiazepinas, pueden encontrarse en numerosas publicaciones en las cuales se enumeran una gran variedad de propiedades farmacológicas de los mismos, siendo empleadas como relajantes musculares, anticonvulsiantes, sedantes, agentes antipsicóticos, etc.^{8-a,b,c} Por lo tanto es de interés la síntesis de las 3,2-benzotiazepinas a los efectos de poder ensayar posteriormente su potencial actividad biológica.

Objetivo:

En este trabajo se estudió la síntesis de 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido-1-sustituidas a partir de fenetilsulfonamidas y aldehídos R^1CHO ($R^1 \neq H$), por reacción de sulfonamidoalquilación intramolecular catalizada en medio ácido fuerte, compuestos no figuran en la literatura. (Fig. 2)



Se usaron diferentes catalizadores ácidos (homogéneos y heterogéneos), y diferentes condiciones de reacción (temperatura, tiempo de reacción y uso de solvente), a fin de optimizar los resultados.

Materiales y métodos

Los puntos de fusión fueron determinados en capilares cerrados en un equipo Buchi-Tottoli y no fueron corregidos.

Los espectros de 1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron registrados utilizando un equipo RMN Varian Mercury de 200 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón con respecto al tetrametilsilano (TMS). Las multiplicidades se expresan como: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), quintuplete (q), multiplete (m), doble doblete (dd), doble doblete (ddd) y triple doblete (td). Las constantes de acoplamiento están expresadas en Hertz.

Para la realización de cromatografía en capa delgada se emplearon cromatofolios de sílicagel Merck 60 F₂₅₄, con indicador de fluorescencia.

Las cromatografías en columna fueron realizadas utilizando sílicagel Merck 60 (70-230 mesh).

Las **fenetilsulfonamidas**, los compuestos de partida, fueron obtenidas mediante técnicas existentes en la literatura¹ partiendo del bromuro de fenetilsulfonilo a través de un camino sintético que implica la obtención del sulfonato, posterior reacción de ésta con pentacloruro de fósforo para obtener el cloruro de sulfonilo, el cual finalmente reacciona con aminas ó amoníaco para dar las correspondientes sulfonamidas.

Las reacciones de ciclización de fenetilsulfonamidas se llevaron a cabo empleando dos tipos de catalizadores: Homogéneos y Heterogéneos. En el primer caso ácidos fuertes, y en el segundo, resinas de intercambio iónico macroreticulares Amberlyst 15.

A) Síntesis empleando ácidos fuertes en medio homogéneo:

Se emplearon en este caso ácidos metansulfónico (MSA) y trifluorometansulfónico (TFMSA), ensayando diferentes variantes:

Variante A-1: En un tubo de reacción provisto de un tapón de teflón, se colocó 1 mmol de fenetilsulfonamida, y luego 3 ml de ácido metansulfónico; se agitó hasta disolución. Se adicionó 1 mmol del aldehído, dejando con agitación magnética la mezcla de reacción a 40 °C. El control del avance se efectuó mediante cromatografía en capa delgada de sílica gel, utilizando muestras patrones de los reactivos.

Transcurrido el tiempo necesario para dar por terminada la reacción, se enfrió la mezcla en baño de hielo y se vertió lentamente agitando en forma continua sobre 20 gr. de hielo y 10 ml de cloroformo, contenidos en un vaso de precipitado. La mezcla se colocó en una ampolla de decantación, se separó la fase orgánica, se la lavó con agua fría (2x5 ml), y con solución acuosa fría de bicarbonato de sodio al 5%(2x5 ml), hasta pH alcalino al tornasol. Finalmente se secó el extracto clorofórmico con sulfato de magnesio, se eliminó el solvente en evaporador rotativo y se secó hasta peso constante. El producto crudo se purificó en cromatografía en columna de sílica gel y/o recristalización.

Variante A-2: se utilizó 1 mmol de la fenetilsulfonamida, 1 ml de ácido metansulfónico, 1 mmol del correspondiente aldehído, y 3 ml de 1,2-dicloroetano seco, manteniendo la mezcla de reacción con agitación magnética a 40 °C, en un tubo cerrado con tapón de teflón, durante el tiempo necesario para dar por finalizada la reacción. Luego se procedió como en A-1.

Variante A-3: el procedimiento es idéntico a la variante A-2, salvo que se llevó la mezcla de reacción a reflujo; adosando al tubo de reacción un refrigerante, protegiendo el extremo con una bocha con CaCl_2 .

Variante A-4: se procede como en A-1, pero usando ácido trifluorometansulfónico en lugar de ácido metansulfónico.

Variante A-5: se procede como en A-2, pero usando ácido trifluorometansulfónico en lugar de ácido metansulfónico.

Variante A-6: el procedimiento es idéntico al de A-3, pero usando ácido trifluorometansulfónico en lugar de ácido metansulfónico.

B) Procedimiento general empleando catálisis ácida heterogénea:

Se empleó como catalizador heterogéneo resinas de intercambio iónico Amberlyst 15. La técnica general se adaptó de un trabajo previo de ciclización de fenetilsulfonamidas.²

En un tubo de reacción se mezclan 1 mmol de fenetil sulfonamida, 1 mmol del aldehído correspondiente, 4 ml de 1,2-dicloroetano y 1,2 grs. (6 meq) de resina Amberlyst 15. Se agita a reflujo empleando un refrigerante con protección de la humedad, durante el tiempo que se indica en cada caso (Tabla 1). La mezcla resultante se separa de la resina

por filtración, se lava la misma con 1,2-dicloroetano (3x 2ml). Se reúnen los extractos con la mezcla original y se evapora el solvente en evaporador rotativo, procediendo luego a purificar el producto obtenido.

Resultados

Se usaron como aldehídos **p-nitrobenzaldehído** ($R^1 = p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) y **cloral** ($R^1 = \text{CCl}_3$) (Figura 2). En tanto que las sulfonamidas utilizadas fueron la **fenetilsulfonamida** ($R^2 = \text{H}$) y la **N-etilfenetilsulfonamida** ($R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$).

Usando los reactivos mencionados se estudiaron las síntesis que se indican a continuación (Fig. 3), y cuyos resultados se resumen en la Tabla 1.

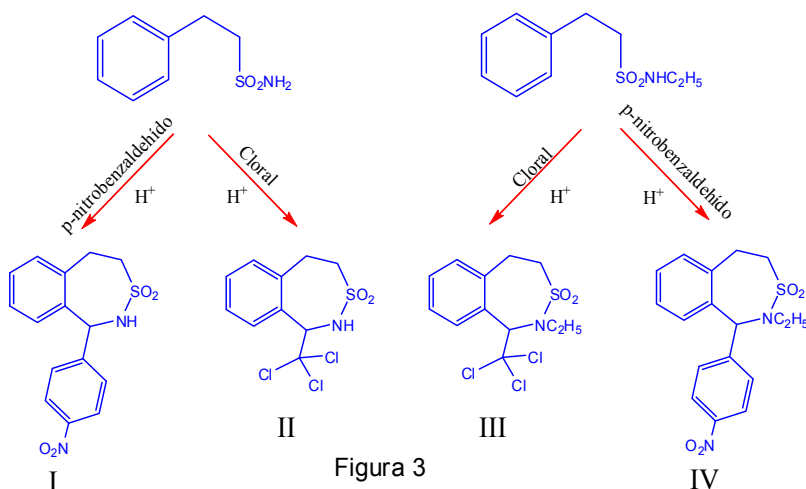


Tabla 1

Aldehído empleado	Fenetilsulfonamida empleada	Temperatura	Tiempo de reacción	Rendimiento obtenido	Variante
p-nitrobenzaldehído	Fenetilsulfonamida	40°C	20 hs	35%	A-1
		40°C	20 hs	30%	A-2
		Reflujo	4 hs	45%	A-3
		40°C	24 hs	-	A-4
		40°C	24 hs	-	A-5
		Reflujo	24 hs	-	A-6
		Reflujo	24 hs	27%	B
Cloral		40°C	24 hs	-	A-1
		40°C	48 hs	-	A-2
		Reflujo	24 hs	5%	A-3
		40°C	5 hs	50%	A-4
		40°C	5 hs	60%	A-5
		Reflujo	5 hs	10%	A-6
		Reflujo	24 hs	-	B

Los intentos de ciclización utilizando N-etilfenetilsulfonamida, tendientes a obtener los compuestos **III** y **IV**, fueron negativos, observándose en todos los casos una gran descomposición de los compuestos de partida.

Discusión y conclusiones

Ciclización de fenetilsulfonamidas con aldehídos para obtener 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido-1-sustituídas

I) 1-(p-nitrofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepina 3,3-dióxido

Fue obtenida utilizando las variantes A-1, A-2, A-3 y la variante B. Como puede verse en la tabla, el mejor rendimiento se obtuvo mediante A-3 (45%), en la cual se empleó MSA y 1,2-dicloroetano como solvente a reflujo durante 4 horas. Utilizando A-1, en donde la reacción se llevó a cabo empleando el mismo ácido, pero sin agregado de 1,2-dicloroetano, a una temperatura de 40 °C durante 20 horas, el rendimiento fue menor (35%). Con respecto a la variante A-2 (uso del mismo ácido, 40 °C de temperatura, con agregado de 1,2-dicloroetano, y tiempo de reacción de 20 horas), el rendimiento fue del 30%. Se observa que es necesario calentar a ebullición para que la reacción transcurra en pocas horas, con rendimiento aceptable

En tanto que con la variante B, empleando resinas Amberlyst 15, el rendimiento fue más bajo (27%), manteniendo a reflujo la mezcla durante 24 horas. Este bajo rendimiento podría explicarse en base al tamaño de los poros de estas resinas, que probablemente no sea suficiente como para permitir un buen intercambio de iones, ya que el aldehído empleado (p-nitrobenzaldehído), presenta un tamaño considerable.

Haciendo uso de las variantes A-4, A-5 y A-6, en las que se empleó TFMSA en cada una de ellas, no condujeron a los productos esperados. Si bien al incrementarse la acidez del medio (el TFMSA es un ácido más fuerte que el MSA) debería esperarse un incremento en el rendimiento, su uso provocó una gran descomposición de los reactivos de partida, observándose por capa delgada varios subproductos, todos polares, en cada uno de los intentos realizados.

De aquí puede concluirse que en medio ácido homogéneo, empleando MSA y 1,2-dicloroetano a la temperatura de ebullición, se obtienen los mejores resultados para la síntesis de I, con un tiempo corto de reacción, sin la necesidad de purificar el producto por cromatografía en columna ó recristalización ya que, debido a la baja solubilidad que presentó el mismo en la mayoría de los solventes, el aislamiento se realizó lavando el producto crudo varias veces con éter, y secando el residuo se obtiene el producto esperado con buen grado de pureza.

II) 1-triclorometil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2benzotiazepina 3,3-dióxido

En este caso pudieron lograrse los mejores resultados, mediante la variante A-5 (TFMSA a 40 °C durante 5 horas, con agregado de 1,2-dicloroetano) alcanzando un rendimiento del 60%. Utilizando la variante A-4 (sin agregado de 1,2-dicloroetano) el rendimiento fue algo inferior (50%), mientras que con la variante A-6 (TFMSA y 1,2-dicloroetano a reflujo, 5 horas), se obtuvo un magro rendimiento (10%). Con la variante A-3 (MSA, 1,2-dicloroetano como diluyente a ebullición, durante 24 horas), el rendimiento fue

aún menor. Por lo tanto, las condiciones óptimas para esta reacción son las conseguidas mediante la variante A-5, observándose que el incremento de temperatura provoca una considerable descomposición de reactivos, con una marcada disminución del rendimiento.

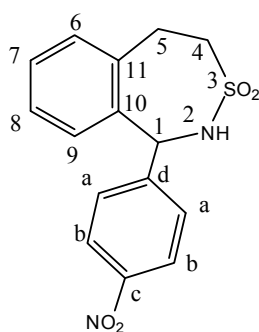
Usando resinas Amberlyst 15, se recuperaron los reactivos de partida. Como se indicó previamente, el tamaño de poro de las resinas probablemente es muy pequeño como para permitir el intercambio de iones, dado que el cloral es muy voluminoso.

Para la formación de este producto puede concluirse que, a diferencia de **I**, se requiere un medio ácido más fuerte para que la reacción tenga lugar con buen rendimiento, pero una temperatura moderada (40°C), para no provocar una descomposición notable de reactivos.

Análisis de los productos:

I)1-(p-nitrofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepina 3,3- dióxido

Pf: 297-298 °C (con descomposición)



Fórmula molecular:

$C_{15}H_{14}N_2O_4S$

Peso Molecular: 318,35

Tabla 2: Señales 1H RMN del Compuesto I

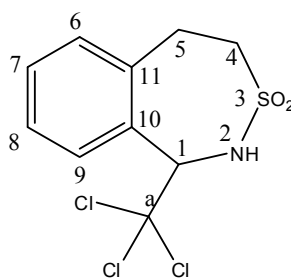
Tipo H	H-1	H-4 y 4'	H-5 y 5'	H-6	H-7	H-8	H-9	H-a	H-b	N-H
δ (ppm)	5,98	2,80 3,65	3,21 3,42	7,40	7,25	7,10	6,32	7,72	8,32	8,10
Mult.	d	t(aprox) dd	dd/ d	d	t	t	d	d	d	d
J (Hz)	10,9	13,5 13,5; 6,0	13,5;6,0 3,5	7,2	7,2	7,2	7,4	8,5	8,5	10,9

Tabla 3: Señales ^{13}C RMN del Compuesto I

Tipo C	C-1	C-4	C-5	C-6	C-7;C-8;C-9			C-10	C-11
δ (ppm)	58	53	30	131	128,5	127,5	127	148,1	147,5

II)1-triclorometil-1,2,4,5-tetrahidro-3,2benzotiazepina 3,3-dióxido

Pf: 260-262 °C (con descomposición)



Fórmula molecular :
 $C_{10}H_{10}Cl_3NO_2S$
 Peso Molecular : 314,62

Tabla 4: Señales 1H RMN del Compuesto II

Tipo H	H-1	H-4 y 4'	H-5 y 5'	H-6	H-7	H-8	H-9	N-H
δ (ppm)	5,27	2,77 3,59	3,10-3,30	7,82	7,22-7,60			8,20
Multiplicidad	d	t dd	m	dd(def.)	m			d
J (Hz)	9,8	13,8 13,8; 5,8		5,3 ; 3,0				9,8

Tabla 5: Señales ^{13}C RMN del Compuesto II

Tipo C	C-1	C-4	C-5	C-6	C-7;C-8;C-9			C-10	C-11	C-a
δ (ppm)	67,6	52,0	29,6	132,4	129	127,6	126,7	139	136,7	101

III y IV) Reacción de N-etilfenetilsulfonamida con p-nitrobenzaldehído y cloral:

Todos los intentos de ciclización de la N-etilfenetilsulfonamida con p-nitrobenzaldehído fueron infructuosos. Esto podría deberse a que la sulfonamida utilizada no resiste condiciones ácidas fuertes, ya que no pudo recuperarse en ninguno de los intentos realizados.

Sumado a lo antedicho, cabe mencionar una reacción similar entre N-metilbencilsulfonamida con cloral, encontrada en literatura⁵, en la cual también se obtuvieron resultados infructuosos aún empleando condiciones de acidez similares.

Como conclusión final para este trabajo puede decirse que las condiciones ácidas homogéneas han resultado ser las mejores para las reacciones de ciclización intramolecular entre fenetilsulfonamida con p-nitrobenzaldehído ($R^1 = p-O_2NC_6H_4$) y con cloral ($R^1 = CCl_3$) para dar dos compuestos que no habían sido obtenidos hasta el presente, 1-(p-nitrofenil)-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepina 3,3- dióxido (I) y 1-(triclorometil)-1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepina 3,3-dióxido (II). Empleando sulfonamidas con sustituyentes en el nitrógeno (en este caso $R^2 =$ etilo) la reacción no logró llevarse a cabo en las condiciones experimentales empleadas hasta el presente momento, debido posiblemente a ser muy sensibles a las condiciones ácidas empleadas.

Referencias bibliográficas

- 1) J. Zinczuk, I. Sorokin, O. Orazi and R. Corral, J. Heterocyclic Chem., 1992, 29, 859.
- 2) L. Sasiambarrena; Alicia Cánepa y R. Bravo, XXVI Congreso Argentino de Química, 2006, San Luis, Argentina.
- 3) L. Sasiambarrena; L Méndez; A. Cánepa; M González; C. Quincoces y R. Bravo, "Sulfonilamidometilación Intramolecular de Bencilsulfonamidas y fenetilsulfonamidas catalizadas por circonia sulfatada", XVI Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO), 2007, Mar del Plata, Argentina.
- 4) A.S. Cánepa, "Empleo de resinas Amberlyst en la síntesis de 1H-3,4- dihidro-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido y 3(2H)- Isoquinolonas", Tesis doctoral, Facultad de Ciencias Exactas-UNLP, 2000.
- 5) A. Cánepa and R. Bravo, Synthetic Communications, 2002, 32, 3675.
- 6) O. O. Orazi, R.A Corral, J.C.S Chem. Communications, 470 (1976).
- 7) H. Bohne and F.Ziegler, Liebigs Ann. Chem., 734 (1974).
- 8) a) A. Katritzky, Y. Xu and R.Jain, J. Organic Chemistry, 2002, 67, 8234.
b) A. Katritzky, Y. Xu, H. He, and S. Mehta, J. Org. Chem. 2001, 66, 5590-5594.
c) W. A. L van Otterlo, G. L. Morgans, S. D. Khanye, B. A. Aderibigbe ,Tetrahedron Letters, 45 (2004), 9171-9175.